

SDF-1/CXCR4 生物学轴与肿瘤关系的研究进展

陈琼 综述 武明花,李桂源 审校
(中南大学肿瘤研究所,长沙 410078)

[摘要] 趋化因子 SDF-1, 又称 CXCL12, PBSF, 与其特异性受体 CXCR4 广泛表达在多种组织和器官上, 它们所构成的 SDF-1/CXCR4 生物学轴在多种肿瘤的发生、发展以及转移中都发挥重要作用, 其可能是通过 MAPK, AKT 通路发挥作用。对这一特殊生物学轴的研究可能为肿瘤防治找到新的突破口。

[关键词] SDF-1; CXCR4; 肿瘤

[中图分类号] R73-3; R739 [文献标识码] A [文章编号] 1673-2588(2007)03-0227-04

Research progress on SDF-1/CXCR4 axis in tumor

CHEN Qiong, WU Ming-hua, LI Gui-yuan

(Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078, China)

[Abstract] SDF-1 (stromal cell-derived factor-1), also known as CXCL12, PBSF, is a member of CXC sub-family chemokines. Various tumor cells express chemokine SDF-1 and its receptor CXCR4, and they constitute a special biological axis of SDF-1/CXCR4, which is closely related to development and metastasis of tumor cells through MAPK or Akt signaling pathway. Research on this axis may provide a wide clinical application in the prevention and treatment of tumor.

[Key words] SDF-1; CXCR4; tumor

[Int J Pathol Clin Med, 2007, 27(3):0227-04]

趋化因子是拥有 40~50 种蛋白质的家族, 根据蛋白质中前两个半胱氨酸残基相对位置的不同可将此类因子分为 CXC (α 趋化因子)、CC (β 趋化因子)、C (γ 趋化因子) 和 CX3C (δ 趋化因子) 四类。趋化因子受体也可相应的分为 CXCR, CCR, CR 和 CX3CR, 均为 GPCR 家族成员^[1]。基质细胞来源因子 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1), 又名 CXCL12, 或前 B 细胞刺激因子 (pre-B cell stimulatory factor, PBSF), 属于趋化因子 CXC 亚家族, 编码区含 267 bp, 编码 89 个氨基酸残基多肽。CXCR4 为 SDF-1 受体, 高度保守, α 螺旋跨膜 7 次, 由 352 个氨基酸组成, 其编码基因位于染色体 2q21, 有 1 个胞外

N 端, 3 个胞内环, 3 个胞外环和 1 个胞内 C 端, SDF-1 与 CXCR4 的 N 端结合, 并与 CXCR4 和第 2 胞外环 ECL2 相互作用才能启动下游信号通路。SDF-1/CXCR4 生物学轴是指由趋化因子 SDF 与其特异性受体 CXCR4 相互作用而构成的一个与细胞间信号转导、细胞迁移有密切关系的偶联分子对, 其实质在于 CXCR4 对其配体 SDF 的高度亲和力和绝对特异性, 即 CXCR4 是 SDF 的唯一受体^[2]。研究表明 SDF-1/CXCR4 生物学轴对肿瘤的影响是多方面的, 在多种肿瘤的发生、发展和转移过程中发挥重要作用^[3-5]。而且, SDF-1/CXCR4 生物学轴在这一过程中发挥作用与 MAPK 以及 AKT 信号通路相关^[2,6-7]。

①收稿日期:2006-12-28 修回日期:2007-01-11

作者简介:陈琼(1981-),女,湖南常德人,硕士,主要从事脑瘤候选抑瘤基因 LRR4 的功能研究。

基金项目:国家重大科学研究计划(2006CB910500),中国博士后科学基金(20060400265),湖南省自然科学基金(06JJ20080) This work was supported by National Key Scientific Research Foundation, Research Fund for the Post-factor of China, and Natural Scientific Research Foundation of Hunan Province

1 SDF-1/CXCR4 生物学轴与肿瘤的发生

趋化因子能募集特定的白细胞到炎症区。如果趋化因子持续高表达,有可能会造成广泛的组织损伤,增加癌变的概率。研究发现^[8], SDF-1/CXCR4 生物学轴与肿瘤的发生密切相关。原发眼内弥漫性大 B 细胞淋巴瘤瘤细胞高表达 CXCR4,瘤细胞黏附的视网膜色素上皮细胞合成 SDF-1,而正常视网膜色素上皮无 SDF-1 的合成,提示 SDF-1/CXCR4 可能参与了眼内淋巴瘤的形成。杨世昕等^[9]发现 CXCR4 在正常脑组织中不表达,在 66.7% 胶质瘤中表达,且表达情况在恶性程度不同的胶质瘤组间有显著性差异。Rempel 等^[10]研究发现 CXCR4 与 SDF-1 的 mRNA 在恶性胶质瘤中共表达,且他们的表达随肿瘤级别的增加而增高,并且与坏死和血管形成相关。另外,黑色素瘤、前列腺癌、结直肠癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、垂体腺瘤等多种肿瘤的发生都与 SDF-1/CXCR4 相关^[11-17]。Balkwill^[18]研究表明,至少有 23 种不同类型的恶性肿瘤表达 SDF-1 及其受体 CXCR4。

2 SDF-1/CXCR4 生物学轴与肿瘤的生长

SDF-1/CXCR4 生物学轴与肿瘤的生长密切相关。一方面,肿瘤可以自主分泌或者旁分泌 SDF-1 并表达其受体 CXCR4,刺激肿瘤的生长,另一方面,也可以通过促进血管生成来促进肿瘤的生长。

Sehgal 等^[19]报道 CXCR4 在脑恶性胶质瘤细胞中过表达,如果抑制瘤细胞 CXCR4 表达,可显著抑制瘤细胞的增殖,因此, CXCR4 基因可能是人恶性胶质瘤细胞增殖所必需的。胶质瘤细胞可能通过自主分泌或者旁分泌 SDF-1 的形式促进肿瘤细胞的生长^[2]。Kang 等^[20]也报道 SDF-1 在短期内瘤细胞增殖不明显而后期效果显著。SDF-1/CXCR4 可以促进分泌 VEGF 进而影响骨髓造血微环境而实现造血^[6]。在胶质瘤血管内皮细胞体外模型中还发现, SDF-1/CXCR4 能诱导血管内皮细胞 ECV304 发生迁移运动,与肿瘤血管生成密切相关^[21]。研究发现^[7], SDF-1/CXCR4 生物学轴能通过 ERK, AKT 信号转导通路促进脑胶质瘤细胞的生长,并且这一过程能被抑癌基因 LRRC4 所抑制。LRRC4 编码的蛋白有富亮氨酸重复序列 LRR,所有富含 LRR 的蛋白均参与蛋白与蛋白之间的相互作用,大部分都参与了信号转导通路^[22]。此外, SDF-1/CXCR4 可以趋化

某些免疫活性细胞,增强肿瘤免疫作用,抑制肿瘤生长。SDF-1/CXCR4 可调节抗原提呈细胞树突状细胞的迁移。树突状细胞将肿瘤抗原提呈给 T 淋巴细胞,引起机体免疫反应杀伤肿瘤细胞,而 T 淋巴细胞本身受到趋化因子募集,起免疫应答作用,从而抑制肿瘤的生长^[23]。

3 SDF-1/CXCR4 生物学轴与肿瘤的转移

SDF-1/CXCR4 生物学轴在多种肿瘤的播散和器官特异性转移中发挥重要作用。如 AML 患者的白血病细胞表面有不同程度的 CXCR4 表达, SDF-1/CXCR4 在白血病细胞迁移定位中发挥重要作用。在外周血白血病细胞有中度或者高度 CXCR4 表达的 M3, M4, M5, M7 型 AML 患者中, SDF-1 可明显诱导细胞的钙离子内流及穿过内皮细胞的迁移;而在低表达或不表达 CXCR4 的 M1, M2, M6 型白血病患者中, SDF-1 诱导的细胞钙离子内流及穿过内皮细胞的迁移作用不明显^[24-25]。侵袭性垂体腺瘤组的 CXCR4 表达较非侵袭性垂体腺瘤组有显著的增高^[17]。Muller 等^[24]报道乳腺癌常发生远处转移。CXCR4 在人类乳腺癌细胞以及远处转移灶中高度表达。在乳腺癌最常见的转移部位如淋巴结、肺、肝脏等处高水平表达其配体 SDF-1。乳腺癌一般不转移到 SDF-1 含量低的器官如肾脏中。CXCR4 在结肠癌、膀胱癌、前列腺癌、黑色素细胞瘤中都高表达,介导肿瘤转移,是检测肿瘤转移的重要标志^[11-14]。

SDF-1/CXCR4 与肿瘤细胞迁移、侵袭等有关,可能是 CXCR4 /SDF-1 的相互作用激发了细胞内信号转导,导致下游效应分子的聚集,使细胞内骨架蛋白重排,从而诱导了细胞的趋化迁移,进而形成了肿瘤侵袭的特性。如 CXCR4 与 SDF-1 的结合可引起乳腺癌细胞内骨架蛋白的聚合与再分布,随后调节细胞的运动和迁移。体外实验中用激光共聚焦显微镜观察到, 100 nmol/L 的 SDF-1 可使乳腺癌细胞内的丝状肌动蛋白(F2 肌动蛋白)显著增加,细胞形成明显的伪足,并呈剂量依赖性诱导乳腺癌细胞定向迁移和侵袭,而抗 CXCR4 抗体可阻断这一效应^[26]。同时,趋化因子具有诱导血管生成的作用,这也与肿瘤的侵袭性有关^[6,21]。

4 SDF-1/CXCR4 生物学轴与肿瘤的治疗

由于众多研究表明 SDF-1/CXCR4 生物学轴与肿瘤关系密切,提示可以通过干预 SDF-1/CXCR4 生

物学轴来治疗肿瘤。

骨髓中 SDF-1/CXCR4 在造血干细胞和血液系统瘤细胞的归巢和动员过程中发挥重要作用。非霍奇金淋巴瘤(NHL),MM,AML患者造血干细胞动员时,骨髓细胞高表达 CXCR4 者动员失败率高^[27]。下调骨髓 SDF-1 可以促进造血动员,也可以促进血液系统肿瘤细胞进入外周血,增强化疗敏感性。应用 CXCR4 单克隆抗体中和非霍奇金淋巴瘤细胞的 CXCR4 能明显抑制瘤细胞通过内皮细胞及基质的迁移,促进瘤细胞凋亡,降低增殖,抑制伪足形成等^[28]。将人高度恶性 NHL 细胞腹腔注射入小鼠, CXCR4 单克隆抗体处理组肿瘤生长延缓,对照组生存时间明显缩短,表明 CXCR4 单克隆抗体对 NHL 可能有治疗作用^[29]。Muller 等^[26]在严重联合免疫缺陷的小鼠用抗 CXCR4 的单克隆抗体能有效地抑制人乳腺癌移植瘤的肺部转移,其抑制率可达 61%~82%。

在结肠癌细胞,转染融合基因后其表达的 SDF-1/KDEL 融合蛋白可被内质网滞留信号分子受体滞留于内质网中,SDF-1 在此结合 CXCR4 使之不能到达细胞表面,于是这些不呈现 CXCR4 的癌细胞向肝、肺中的转移显著减少或被完全阻断。细胞膜去 CXCR4 化并不影响这些癌细胞的侵袭性,但会使其丧失转移能力^[30]。这种在细胞内捕获趋化因子受体的策略为抗肿瘤转移研究提供了全新的思路。

参 考 文 献

- [1] 易良,卞修武. 趋化因子及其受体在肿瘤血管生长中的作用及意义[J]. 国际病理科学与临床杂志,2006,26(2):116-118.
YI Liang, BIAN Xiu-wu. Role of chemokines and their receptors in tumor angiogenesis and significance[J]. Int J Pathol Clin Med, 2006,26(2):116-118.
- [2] Simone B, Rudy B, Adriana B, et al. Stromal cell-derived factor 1 stimulates human glioblastoma cell growth through the activation of both extracellular signal-regulated kinase 1/2 and AKT[J]. Cancer Res,2003, 63(8):1969-1974.
- [3] Vcari A P, Caux C. Chemokine in cancer cytokine growth factor [J]. Rev,2002, 13(2):143-154.
- [4] Balkwill F. Chemokine biology in cancer[J]. Semin Immunol, 2003,15(1):49-55.
- [5] Kulbe H, Levinson Nr, Balkwill F, et al. The chemokine network in cancer research-much more than rirecting cell movement[J]. Dev Biol,2004,48(5-6):489-496.
- [6] Kijowski J, Baj-Krzyszczak M, Majka M, et al. The SDF-1/CXCR4 axis stimulates VEGF secretion and activates integrins but not

affect proliferation and survival in lymphohematopoietic cells[J]. Stem Cells, 2001,19(5):453-466.

- [7] Wu M H, Chen Q, Li D, et al. LRRC4 Inhibits Human Glioblastoma Cells Proliferation, Invasion and proMMP-2 Activation by Reducing SDF-1 α /CXCR4-Mediated ERK1/2 and Akt Signaling Pathways[J]. Cellular Biochemistry, 2007.
- [8] Chan C C, Shen D, Hackett J J, et al. Expression of chemokine receptors, CXCR4 and CXCR5, and chemokines, BLC and SDF-1, in the eyes of patients with primary intraocular lymphoma[J]. Ophthalmology,2003,110(2):421-426.
- [9] 杨世昕,卞修武,蒋雪峰,等. 脑胶质瘤趋化因子 CXCR4 表达的临床意义[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2005,10(8):360-362.
YANG Shi-xi, BIAN Xiu-wu, JIANG Xue-feng, et al. Clinical significance of expressing of chemokine receptor CXCR4 in human glioma[J]. CMINS,2005,10(8):360-362.
- [10] Rempel S A, Dudas S, Ge S, et al. Identification and localization of the cytokine sdf-1 and its receptor cxcr4, to regions of necrosis and angiogenesis in human glioblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2000,6(1):102-111.
- [11] Schimanski C C, Schwald S, Siminantonaki N, et al. Effect of chemokine receptor CXCR4 CCR7 on the metastatic behavior of human colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res,2005,11(5):1743-1750.
- [12] Eisenhardt A, Frey U, Tack M, et al. Expression analysis and potential functional role of the cxcr4 chemokine receptor in bladder cancer[J]. Eur Urol,2005,457(1):111-117.
- [13] Mochizuki H, Matsuhara A, Teishima J, et al. Interaction of ligand and receptor system between sdf-1 and cxcr4 in human prostate cancer: a possible predictor of metastasis [J]. Biochem Biophys Res Commun,2004,320(3):656-663.
- [14] Scala S, Ottaviano A, Ascierto P A, et al. Expression of cxcr4 predicts poor prognosis in patients with malignant melanoma[J]. Clin Cancer Res,2005,11(5):1835-1841.
- [15] Wehler T, Wolfert F, Schimanski C C, et al. Strong expression of chemokine receptor CXCR4 by pancreatic cancer correlates with advanced disease[J]. Oncol Rep,2006,16(6):1159-1164.
- [16] Porcile C, Bajetto A, Barbieri F, et al. Stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α /CXCL12) stimulates ovarian cancer cell growth through the EGF receptor transactivation [J]. Exp Cell Res, 2005,308(2):241-253.
- [17] 黄绍崧,杨辉,卞修武,等. 趋化因子受体 CXCR4 的表达与垂体腺瘤侵袭性关系的初步研究[J]. 第三军医大学学报,2005,27(20):2063-2066.
HUANG Shao-song, YANG Hui, BIAN Xiu-wu, et al. Relationship between invasiveness and CXCR4 expression in human pituitary adenomas[J]. Academiae Medicinae Militaris Tertiae,2005,27(20):2063-2066.

- [18] Balkwill F. The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4[J]. *Semin Cancer Biol*, 2004, 4(3): 171-179.
- [19] Sehgal A, Keener C, Boynton A L, et al. CXCR24, a chemokine receptor, is over-expressed in and required for proliferation of glioblastoma tumor cells[J]. *Surg Oncol*, 1998, 69(2): 99-104.
- [20] Kang H, Mansel R E, Jiang W G. Genetic manipulation of stromal cell-derived factor-1 attests the pivotal role of the autocrine SDF-1-CXCR4 pathway in the aggressiveness of breast cancer cells[J]. *Oncol*, 2005, 26(5): 1429-1434.
- [21] 杨世昕, 卞修武, 蒋雪峰, 等. CXCR4 在脑胶质瘤内皮细胞 ECV304 细胞中的表达的意义[J]. *第三军医大学学报*, 2004, 26(22): 2020-2022.
YANG Shi-xi, BIAN Xiu-wu, JIANG Xue-feng, et al. Expression of CXCR4 in endothelial cells of glioma and ECV304 cells and the significance[J]. *Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 2004, 26(22): 2020-2022.
- [22] 武明花, 李桂源. 蛋白质识别基序——氨酸重复序列的结构与功能[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2006, 26(1): 35-38.
WU Ming-hua, LI Gui-yuan. Structure and function of the leucine-rich repeat as a protein recognition motif[J]. *Int J Pathol Clin Med*, 2006, 26(1): 35-38.
- [23] Juarez J, Bradstock K F, Cottlieb D J, et al. Effects of inhibitors of the chemokine receptor CXCR4 on acute lymphoblastic leukemia cells in vitro[J]. *Leukemia*, 2003, 17(7): 1294-1300.
- [24] Mohle R, Schittenhelm M, Failenschmid C, et al. Functional response of leukaemic blasts to stromal cell-derived factor-1 correlates with preferential expression of the chemokine receptor CXCR4 in acute myelomonocytic and lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2000, 110(3): 563-572.
- [25] Wang J F, Liu Z Y, Groopman J E. The alpha-chemokine receptor CXCR4 is expressed on the megakaryocytic lineage from progenitor to platelets and modulates migration and adhesion [J]. *Blood*, 1998, 92(3): 756-764.
- [26] Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 50-56.
- [27] Dabusti M, Lanza F, Campioni D, et al. CXCR4 expression on bone marrow CD34⁺ cells prior to mobilization can predict mobilization adequacy in patients with hematologic malignancies[J]. *Hematother Stem Cell Res*, 2003, 12(4): 425-434.
- [28] Bertolini F, Agnola C, Mancuso P, et al. CXCR4 neutralization, a novel therapeutic approach for non-Hodgkins lymphoma[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(11): 3106-3112.
- [29] Gazitt Y. Homing and mobilization of hematopoietic stem cells and hematopoietic cancer cells are mirror image processes, utilizing similar signaling pathways and occurring concurrently: circulating cancer cells constitute an ideal target for concurrent treatment with chemotherapy and antineoplastic-specific antibodies [J]. *Leukemia*, 2004, 18(1): 1-10.
- [30] Zeelenberg I S, Ruuls V, Stalle L, et al. The chemokine receptor CXCR4 is required for outgrowth of colon carcinoma micrometastases [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(13): 3833-3839.